

EFECTOS DEL HALOPERIDOL EN UN MEDIO AMBIENTE DE REFORZAMIENTO VARIABLE¹

*EFFECTS OF HALOPERIDOL IN A VARIABLE
REINFORCEMENT ENVIRONMENT*

CARLOS F. APARICIO
UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA-CEIC

RESUMEN

Estudios recientes en elección mostraron que las palomas se adaptan rápidamente a medios ambientes de reforzamiento dinámico. Esta situación es ideal para evaluar los efectos de neurolépticos que se afirma afectan las capacidades sensorio-motrices del organismo y por ende su adaptación al reforzamiento. Esta idea se puso a prueba en una situación que dentro de una misma sesión cambiaba siete veces, sin señal y al azar, la razón de reforzamiento que proporcionaban dos palancas. Después de 119 sesiones en las que veintidós ratas respondieron por comida en esta situación, cuatro dosis de haloperidol (0.04, 0.08, 0.16 y 0.24 mg/kg) se evaluaron (ip) en un periodo de 12 días. El haloperidol no impidió que las ratas se adaptaran a cambios en las razones de reforzamiento, pero en dosis altas (0.16 y 0.24 mg/kg) redujo la producción total de respuestas. La droga tampoco afectó la diferenciación entre la palanca rica y la pobre. Los parámetros *s* y *b* de la ley de igualación generalizada (Baum, 1974), indicaron que el haloperidol no eliminó la sensibilidad al reforzamiento, pero modificó el sesgo que las ratas mostraron por la palanca izquierda, sugiriendo que la droga actúa en el sistema motriz.

Palabras clave: Adaptación, elección, reforzamiento dinámico, haloperidol, ratas.

1. Esta investigación recibió apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, proyecto número 42050-H. Toda correspondencia relacionada con este artículo, así como las solicitudes de separatas, deberá enviarse al Dr. Carlos Fernando Aparicio Naranjo, Centro de Estudios e Investigaciones en Comportamiento, Av. Tepeyac 701-A Suite 189, Colonia Chapalita, Zapopan, Jalisco 45040, Teléfono y Fax: 33-31-21-1158 Ext. 7, correo electrónico: aparicio@udgserv.cencar.udg.mx

ABSTRACT

Recent studies have shown that pigeons' choice behavior adapts rapidly to dynamic changes in the reinforcing environment. This situation is an ideal one to assess the effects of neuroleptics that are supposed to affect the organism's sensorimotor capabilities, and therefore, its adaptation to variable reinforcement. This idea was evaluated in a choice situation where two levers provided a reinforcement ratio that changed seven times within each session in random order and without any signal. After 119 days in which twenty-two rats responded for food in this situation, the effects of four doses of haloperidol (0.04, 0.08, 0.16, & 0.24 mg/kg) were evaluated over a twelve-day period. The drug did not interfere with the rats' adaptation to dynamic changes in the reinforcement ratio, but the response output decreased with the highest doses (0.16 and 0.24 mg/kg) of haloperidol. The discrimination that the rats established between the rich and the poor lever was not affected by haloperidol. The parameters s and b of the generalized matching law (Baum, 1974) indicated that sensitivity to reinforcement was not eliminated by haloperidol, but that bias for the left lever was modified by the drug. Overall, the data suggest that haloperidol interferes with the motor system.

Key words: Adaptation, choice, dynamic changes, haloperidol, rats.

En el estudio de la elección, una variable independiente muy estudiada es la razón de reforzamiento que arregla un programa concurrente con dos componentes de intervalo variable; la razón de reforzamiento no cambia por otra razón de reforzamiento diferente hasta que la razón de respuestas (el número de respuestas en una alternativa dividido entre el número de respuestas en la otra alternativa) alcanza lo que Sidman (1960) llamó un estado estable. Un criterio común para decidir que la ejecución concurrente alcanzó un estado estable, es que la razón de respuestas no incremente ó disminuya de manera sistemática en cinco sesiones consecutivas. Este criterio de estabilidad y otros más que han surgido con la práctica experimental, se utilizan en el estudio de elección para analizar las transiciones en la ejecución concurrente de un estado estable a otro estado estable (Killeen, 1978). Un problema con los criterios de estabilidad es que alargan la duración de los experimentos porque para lograrse requieren de muchas sesiones. Además de distinguirse por generar diseños experimentales muy costosos, el estado estable sugiere que el organismo se adapta lentamente a las contingencias del reforzamiento. No obstante, los trabajos que han manipulado diferentes razones de reforzamiento reportan que tres sesiones son suficientes para que la razón de respuestas alcance el estado estable ante una misma razón de reforzamiento (Hunter y Davison, 1985; Davison y Hunter 1997).

Los avances en el estudio de la elección han llevado a investigar los efectos conductuales que producen cambios impredecibles en la razón de reforzamiento (e.g., Bailey y Mazur, 1990; Mazur, 1992; Mazur y Ratti, 1991), logrando modelar un medio ambiente de reforzamiento dinámico (Davison y Baum, 2000) en donde la razón de reforzamiento que proporcionan dos alternativas cambia, en orden aleatorio y sin señal alguna, dentro de una misma sesión (Landon y Davison 2001). Los resultados de estos estudios muestran que, de momento a momento y de un reforzador a otro, la razón de respuestas rastrea a la alternativa con mayor probabilidad de reforzamiento (Davison y Baum, 2002). Este hallazgo se interpretó como una evidencia empírica de la rápida adaptación de los palomas de laboratorio a medios ambientes de reforzamiento dinámico (Davison y Baum, 2000; Landon y Davison 2001; Davison y Baum, 2002). Trabajos que evaluaron con otra especie (*Rattus norvegicus*) la generalidad de esos resultados, confirmaron que el estado estable no es una condición necesaria para que la ejecución concurrente de las ratas se ajuste a cambios dinámicos en las contingencias de reforzamiento (Aparicio y Barajas, 2002).

Ésta metodología ofrece la oportunidad de evaluar el efecto de drogas antagonistas a la dopamina (neurolépticos) que se supone interfieren con la adaptación del organismo al medio ambiente porque (a) afectan el funcionamiento del sistema motriz, impidiendo el inicio de movimientos que permiten la ejecución de las conductas operantes (Fiberger, Carter, y Phillips, 1976, Tombaugh, Tombaugh y Anisman, 1979), (b) causan un estado de anhedonia o indiferencia por reforzadores primarios (Wise, Spindler, deWit y Gerber, 1978), o (c) alteran las integraciones sensorio-motrices de las conductas operantes que facilitan la aproximación del organismo a las fuentes de alimentación (Ikemoto y Panksepp, 1999). De éstas posibilidades, la que tiene más implicaciones tanto para el estudio de los neurolépticos como para la investigación en conducta de elección, es la hipótesis de la anhedonia; mantiene que la dopamina en el núcleo acumbens es un mediador de las características reforzantes de los reforzadores primarios (Wise, Spindler, de Wit, y Gerber, 1978; Wise, 1982, 1985; Wise y Colle, 1984; Hoebel, 1988; Hernández y Hoebel, 1988; Cheeta, Brooks, y Willner, 1995; Smith, 1995).

Un problema para la hipótesis de la anhedonia es que existe evidencia empírica de que los aspectos fundamentales de la motivación por la comida, tales como su consumo, no se afectan cuando el haloperidol se inyecta directamente en el núcleo acumbens (Bakshi y Kelley, 1991). Tampoco la conducta operante mantenida por programas de reforzamiento de intervalo variable de corta duración se reduce después de una depleción del 90% de la células de dopamina en las regiones de la concha y del centro del núcleo acumbens (Sokolowski y Salamone, 1998). Adicionalmente, no se ha mostrado de manera contundente que los sistemas de dopamina en general, ó en

el núcleo acumbens en particular, se encarguen de mediar directamente las propiedades reforzantes de la comida y la motivación del organismo por ésta (Salamone, Arizzi, Sandoval, Cervone y Aberman, 2002).

Al respecto, en la investigación en farmacología conductual no existe evidencia empírica que muestre que los neurolépticos impidan la adaptación del organismo a los cambios dinámicos en las contingencias del reforzamiento; ni tampoco hay datos que indiquen que estas drogas afecten las discriminaciones que se establecen entre una alternativa rica y otra pobre. El presente estudio exploró estas posibilidades combinando una técnica parecida a la Findley (1958) con el método desarrollado por Davison y colaboradores, para estudiar el efecto de cuatro dosis de haloperidol sobre la conducta de elección. De acuerdo con esto, una palanca de cambio sirvió para que ratas alternaran entre dos programas de reforzamiento que estaban asociados a diferentes probabilidades de reforzamiento. Esto dio lugar a siete razones concurrentes de reforzamiento (similares a las utilizadas por Davison y Baum, 2000), que se programaron en orden aleatorio y sin señal dentro de cada sesión para modelar un medio ambiente de reforzamiento dinámico. El principal objetivo fue poner a prueba la idea de que las ratas bajo el efecto del haloperidol pueden ajustar su ejecución concurrente para rastrear, en ausencia de una señal explícita, cambios dinámicos en las contingencias del reforzamiento que arregla la situación de elección. El presente estudio mostrará que el haloperidol disminuye la emisión total de respuestas en dos alternativas, pero no impide que el organismo identifique a la alternativa de mayor probabilidad de reforzamiento, ni extingue la respuesta operante de presionar una palanca para producir el alimento, ni tampoco elimina la motivación por la comida.

MÉTODO

Sujetos

Veintidós ratas machos, cepa Wistar entre 90 y 100 días de edad participaron como sujetos. Las ratas fueron reducidas al 85% del peso que tenían en alimentación libre y se mantuvieron en ese peso a lo largo del experimento. Los animales se alojaron individualmente en cajas hogar con acceso libre al agua en donde se les mantuvo en un ciclo de 12 horas de luz con 12 de oscuridad.

Aparatos

Una caja modular para ratas (Coulbourn E10B18TC), de 31 cm de largo por 26 cm de ancho y 32 cm de altura; las paredes anterior y posterior eran de

aluminio y las paredes laterales de acrílico transparente. Un comedero (E14-01) de 3cm de ancho y 4 cm de largo se montó en el centro de la pared anterior a 2 cm del piso equidistante con las paredes izquierda y derecha. Dos palancas retráctiles (Coulbourn E23-17) que requerían de una fuerza de 0.2 N para ser operadas, se instalaron en la misma pared a 10 cm del piso y a 2.5 cm de cada una de las paredes laterales izquierda y derecha. Dos focos de luz blanca (E11-03) de 24 V DC se colocaron cada uno 2 cm arriba de las palancas. Un dispensador de alimento (E14-24) arrojó pellas de 45 mg (PJ Noyes Lancaster, NH) en el comedero. Una bocina (E12-01) de 2.6 cm de ancho por 4 cm de alto, montada en la pared anterior y alineada al centro a 2 cm del techo, proporcionaba un ruido blanco constante. Una palanca no retráctil (Coulbourn E21-03) que requería de una fuerza de 0.2 N para ser operada se montó en la parte central de la pared posterior a 10 cm del piso. Una rejilla de malla metálica (E10-18NS) de 27 cm de largo por 28.5 cm de ancho constituyó el piso de la caja que se colocó en un cajón a prueba de ruidos (78 cm por 54 cm y 51 cm). Una interfaz (L18-16S/C) se instaló en una microcomputadora (HP Brío) y se enchufó a una caja de distribución (L18-16X/C) conectada a un controlador de eventos (HABITEST EZ LINC, L9102S). Un paquete de software Graphic State 1.0 (Coulbourn Instruments) sirvió para llevar a cabo la programación de los eventos de estímulo, el registro y la recolección de las respuestas.

Descripción de la droga

El haloperidol se obtuvo de los laboratorios de Sigma Chemical Co. (St Louis, MO., USA) y se disolvió en una solución de 0.3% de ácido tartárico que también sirvió como control en los días de vehículo. Las dosis de haloperidol (0.04, 0.08, 0.16 y 0.24 mg/kg) siguieron una progresión aritmética y se seleccionaron con base a estudios previos (Aparicio, 1998, 1999, 2001b). Todas las dosis se administraron vía intraperitoneal (ip), en un volumen de ml/kg, 45 minutos antes de iniciar la sesión experimental, tiempo que en nuestra experiencia permite que la droga actúe en el organismo (Aparicio, 1998, 1999, 2003; Aparicio y Velasco, 2003).

Procedimiento

El entrenamiento de las ratas empezó con la palanca izquierda dentro de la caja; una técnica de automoldeamiento similar a la de Brown y Jenkins (1968) se utilizó para establecer la conducta de presionar esta palanca. Cuando las ratas obtuvieron 60 pellas consecutivas, la palanca izquierda se retiró y se extendió la palanca derecha. La misma técnica se usó para entrenar la respuesta de presionar la palanca derecha. Al terminar el entrenamiento esta

palanca se retiró de la caja y en la pared posterior se instaló la palanca no retráctil; un programa de reforzamiento continuo permaneció vigente hasta que las ratas obtuvieron otras 60 pellas de alimento en esa palanca.

A partir de esto, el experimento propiamente dio inicio. Se diseñó una situación de elección basada en la técnica de Findley (1958). Esta arregló el funcionamiento concurrente de dos programas de Intervalo Variable (IV) que se asociaron con las dos palancas retráctiles; la otra no-retráctil sirvió de palanca de cambio. Las sesiones iniciaban con las dos palancas retráctiles extendidas en la caja; la primera respuesta en cualesquiera de estas (izquierda o derecha) causaba que se retirara de la caja la palanca opuesta a la que se había presionado. En cualquier momento de la sesión, los sujetos podían abandonar la palanca en la que estaban respondiendo y trasladarse a buscar alimento en la otra palanca, retraída fuera de la caja. Para extender la palanca retraída, las ratas tenían que presionar una vez la palanca de cambio (no retráctil), lo cual ocasionaba la extracción de la palanca que habían abandonado.

En la palanca extendida el programa de IV preparaba, cada 11 segundos en promedio y de acuerdo a una probabilidad determinada por el experimentador, una pella de alimento que podía ser obtenida por la rata presionando esa palanca una vez. Todos los reforzadores (pellas de 45 mg) se arreglaron para que fueran dependientes de los programas de IV (Stubbs y Pliskoff, 1969): una vez que un reforzador había sido preparado en una de las dos palancas, no se preparaba otro reforzador en la misma o en la otra palanca hasta que las ratas obtenían el que ya estaba listo. De acuerdo con esto, la programación concurrente podía preparar un reforzador en la palanca que estaba retraída fuera de la caja mientras la rata estaba respondiendo en la palanca que estaba extendida. Esto obligaba a las ratas a presionar la palanca de cambio para extender la palanca que tenía disponible el reforzador y a responder en la palanca ahora extendida para obtenerlo. La programación concurrente de los reforzadores en los dos componentes de IV 11 s se hizo como sigue: 1) En diferentes tiempos de la sesión, los siguientes siete pares de probabilidades .27-.01, .25-.03, .21-.07, .14-.14, .07-.21, .03-.25 y .01-.27 se asignaron a las dos palancas. 2) Para preparar un reforzador a la palanca izquierda o a la derecha, el programa de IV revisaba cada 3 s el par de probabilidades que estuviese vigente para esa sesión. Note que la suma de cualquier par de probabilidades es igual a 0.28; el valor del intervalo (3 s) dividido entre la suma de probabilidades da como resultado un valor aproximado (10.7 s) al que tuvieron los dos componentes de IV en el programa concurrente.

Esta programación dio lugar a siete razones (izquierda / derecha) de reforzamiento: 27:1, 9:1, 3:1, 1:1, 1:3, 1:9 y 1:27; las tres primeras (27:1, 9:1 y 3:1) proporcionaron reforzamiento con mayor frecuencia en la palanca

izquierda, las tres últimas (1:27, 1:9 y 1:3) lo hicieron en la palanca derecha y la razón de 1:1 proporcionó reforzamiento con la misma frecuencia en las dos palancas (un caso de indiferencia). Las siete razones de reforzamiento se programaron dentro de una misma sesión; cada razón proporcionaba 10 reforzadores que podían ser producidos en la palanca izquierda, en la derecha, o presionando ambas palancas. A la entrega del décimo reforzador las dos palancas se retiraban de la caja y se apagaban las luces arriba de estas durante 1 minuto. Después de este periodo, el ordenador seleccionaba, al azar y sin reemplazo, a otra razón de reforzamiento diferente a la que previamente había proporcionado los 10 reforzadores. Ninguna razón de reforzamiento se acompañó de un estímulo discriminativo que la identificara; sin embargo, la terminación de una razón de reforzamiento estaba señalada por el periodo de oscuridad y el inicio de otra marcado por el encendido de las luces con las palancas extendidas en la caja (listas para proporcionar otros diez reforzadores). Este ciclo se repetía hasta terminar con las siete razones de reforzamiento. La sesión concluía cuando las siete razones habían entregado un total de 70 reforzadores o después de transcurridos 90 minutos contados a partir del inicio de la sesión, lo que ocurriese primero.

Tratamiento con la droga

El régimen de tratamiento de droga inició después de 119 sesiones consecutivas de entrenamiento preliminar en el medio ambiente de reforzamiento dinámico. De acuerdo a estudios previos (Aparicio y Barajas, 2002), este número de sesiones permite a las ratas ajustar la velocidad de su ejecución concurrente para obtener los 70 reforzadores programados en una sesión de 30 minutos de duración. Después de esto, las cuatro dosis de haloperidol (0.04, 0.08, 0.16 y 0.24 mg/kg) se administraron, en orden ascendente, por vía intra-peritoneal (ip) en un periodo de doce días. Los días 1, 4, 7 y 10 no se les inyectó a las ratas ninguna solución (días normales). En los días 2, 5, 8 y 11 a las ratas se les inyectó (ip) una mezcla de solución salina y ácido tartárico (el vehículo) 45 minutos antes del inicio de la sesión. Este control se utilizó para descartar la posibilidad de que las inyecciones actuaran como estímulos aversivos y sirvió para evaluar el efecto del ácido tartárico sobre el comportamiento de las ratas. Los días de droga fueron el 3, 6, 9 y 12 en los que las ratas recibieron sólo una de las cuatro dosis de haloperidol 45 minutos antes del inicio de la sesión.

Análisis de los datos

Para resumir los resultados se computaron los datos promedios del grupo, esto a pesar de haberse implementado un diseño experimental de individuo.

En días normales y de vehículo, las medias aritméticas del número de presiones (respuestas) en las palancas y pellas de comida obtenidas (reforzadores), se calcularon sumando los datos de los sujetos en las cuatro sesiones programadas para esas condiciones. En los días de droga, las medias aritméticas del grupo se computaron para cada dosis por separado, sumando los datos que los individuos generaron en una sesión².

RESULTADOS

Efectos del Haloperidol en la emisión de respuestas y la obtención de comida

En todas las razones de reforzamiento, el número global de respuestas disminuyó en las dos palancas conforme aumentó la dosis de haloperidol que se les inyectó a las ratas. Para mostrar éste efecto en cada una de las siete razones de reforzamiento, el promedio del número de respuestas se graficó en la Figura 1 en función de las condiciones de días normales (N), vehículo (V) y las cuatro dosis de haloperidol. Los múltiples paneles representan a las siete razones de reforzamiento; los círculos indican los datos obtenidos en la palanca izquierda y los cuadrados los correspondientes a la palanca derecha.

Una inspección visual a través de las condiciones de días normales, vehículo y droga, revela que en la razón de reforzamiento de 1:1 la palanca izquierda registró un promedio global de respuestas ligeramente mayor ($M = 50.08$) al promedio de respuestas ($M = 41.61$) que registró la palanca derecha, lo cual indica una preferencia inicial de las ratas por la palanca izquierda. Las razones con mayor probabilidad de reforzamiento en la palanca derecha (1:3, 1:9 y 1:27), produjeron en ésta palanca más respuestas ($M = 53.55$) que en la palanca izquierda ($M = 23.13$). El resultado opuesto lo muestran las razones con mayor probabilidad de reforzamiento en la palanca izquierda (3:1, 9:1 y 27:1); en ésta palanca las ratas emitieron más respuestas ($M = 61.74$) que en la palanca derecha ($M = 19.48$).

La dosis de 0.04 mg/kg de haloperidol produjo muy poca, ó ninguna disminución en el promedio de respuestas que las ratas emitieron en las dos palancas; note en la Figura 1 que los tres primeros puntos de cada curva tienen valores muy similares. Sin embargo, la dosis de 0.08 mg/kg ocasionó un decremento de respuestas en las dos palancas. Las dosis de 0.16 y 0.24 mg/kg disminuyeron considerablemente las presiones en las dos palancas, pero no las extinguieron.

En todas las condiciones, las ratas detectaron momento a momento los cambios dinámicos que ocurrieron en las contingencias de reforzamiento.

2. Se debe mencionar que los datos promedio del grupo son similares a los datos que generó cada individuo; los archivos están disponibles (formato SYSTATW5) a petición de los interesados.

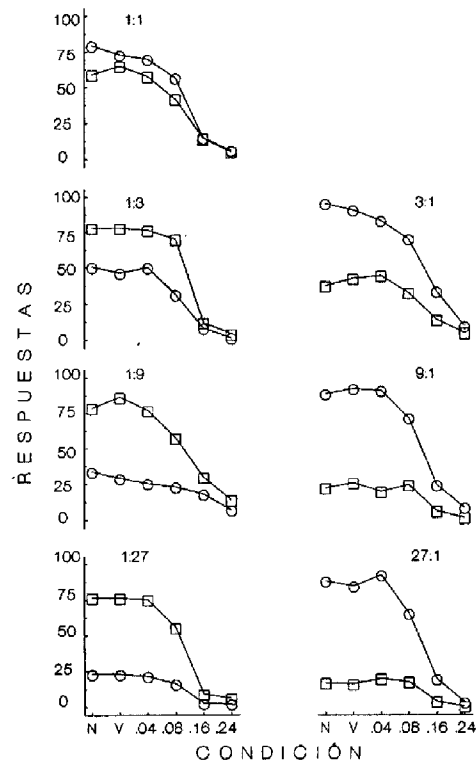


Figura 1. Número total de respuestas en función de las condiciones normal (N), vehículo (V), y las cuatro dosis (0.04, 0.08, 0.16 y 0.24 mg/kg) de haloperidol. Los paneles muestran las diferentes razones de reforzamiento programadas en las dos palancas.

Para mostrar el efecto que la droga tuvo en esa discriminación, el número de pellas que proporcionaron las dos palancas se graficó en la Figura 2 en función de los días normales (N), de vehículo (V) y las cuatro dosis de haloperidol. Cada panel representa a una razón de reforzamiento diferente, los círculos indican las pellas obtenidas en la palanca izquierda y los cuadrados las obtenidas en la palanca derecha.

Cuando la probabilidad de reforzamiento fue la misma en las dos palancas (razón de 1:1), la Figura 2 muestra que en las condiciones de días normales y de vehículo las ratas obtuvieron en las dos palancas el mismo número ($M = 5$) de pellas de alimento. Con las razones de reforzamiento que favorecieron a la palanca derecha (1:3, 1:9 y 1:27) las ratas ganaron más pellas ($M = 8.2$) en esa palanca (los cuadrados) que el promedio de pellas

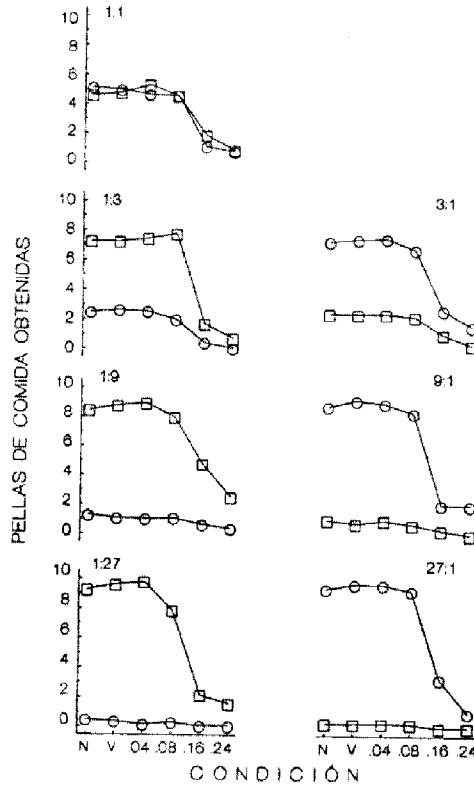


Figura 2. Número de pellas obtenidas en función de las condiciones normal (N), vehículo (V), y las cuatro dosis (0.04, 0.08, 0.16 y 0.24 mg/kg) de haloperidol. Otros detalles como en la Figura 1.

que obtuvieron ($M = 1.2$) en la palanca izquierda (los círculos). El resultado opuesto se observó cuando la razón de reforzamiento favoreció a la palanca izquierda (razones de 3:1, 9:1 y 27:1); en los días normales y de vehículo las ratas obtuvieron más pellas ($M = 8.2$) en esa palanca (círculos) que las pellas promedio ($M = 1.2$) que obtuvieron en la palanca derecha (cuadrados).

En comparación con las condiciones de días normales y de vehículo, las dosis de 0.04 y 0.08 mg/kg de haloperidol no alteraron el número de pellas que las ratas obtuvieron presionando las palancas. La Figura 2 muestra que ante una misma probabilidad de reforzamiento en las dos palancas (razón 1:1), las ratas respondiendo en la palanca izquierda obtuvieron un promedio de pellas ($M = 4.85$) similar al que obtuvieron ($M = 4.83$) en la palanca derecha.

En las razones de reforzamiento 1:3 y 3:1 (paneles superiores), las ratas obtuvieron más pellas ($M = 7.36$) respondiendo en la palanca de mayor probabilidad de reforzamiento, que el promedio de pellas que obtuvieron ($M = 2.41$) respondiendo en la palanca de menor probabilidad de reforzamiento. Lo mismo ocurrió en las razones de reforzamiento 1:9 y 9:1 (paneles intermedios), en la palanca de mayor probabilidad de reforzamiento las ratas obtuvieron más pellas ($M = 8.99$) que en la palanca de menor probabilidad de reforzamiento ($M = 1.01$). Ante las razones de reforzamiento más extremas, 1:27 y 27:1, las ratas desarrollaron una fuerte preferencia por la palanca de mayor probabilidad de reforzamiento, obteniendo ahí un promedio 9.33 pellas; en contraste, en esas razones de reforzamiento la palanca de menor probabilidad de reforzamiento muestra un promedio de pellas muy bajo ($M = .314$). Un común denominador en las condiciones de días normales, de vehículo, 0.04 y 0.08 mg/kg fue que las ratas siempre obtuvieron el máximo posible (diez) de pellas arregladas por las diferentes razones de reforzamiento; éste es un resultado importante porque muestra que las dosis de 0.04 y 0.08 mg/kg de haloperidol no suspendieron las conductas de producir y consumir el alimento que dos palancas de respuesta proporcionaron en un medio ambiente de reforzamiento dinámico.

Sin embargo, en todas las razones de reforzamiento las dosis de 0.16 y 0.24 mg/kg de haloperidol redujeron notoriamente la producción de pellas de comida. Los paneles de la Figura 2 muestran que las ratas respondiendo bajo el efecto de 0.16 mg/kg de haloperidol obtuvieron promedios globales de 2.81 pellas en la palanca de mayor probabilidad de reforzamiento y de 0.45 pellas en la palanca de menor probabilidad de reforzamiento. La dosis de 0.24 mg/kg redujo la producción de pellas llegando niveles globales de 1.60 pellas en la palanca de mayor probabilidad de reforzamiento y de 0.17 pellas en la palanca de menor probabilidad de reforzamiento. Estos resultados son importantes porque muestran claramente que ninguna de las cuatro dosis de haloperidol aquí utilizadas suprimió en las ratas la conducta de producir las pellas de alimento y consumirlas (al finalizar las sesiones nunca se encontraron pellas abandonadas en los comederos).

Efectos del Haloperidol en la discriminación entre palanca rica y palanca pobre

El haloperidol no interfirió con la discriminación que las ratas establecieron entre la palanca con mayor probabilidad de reforzamiento y la palanca de menor probabilidad de reforzamiento. Para ilustrar este resultado, los datos promedio de número de respuestas y reforzadores obtenidos se graficaron en las figuras 3 y 4 en función de las razones de reforzamiento. Las razones se colocaron en la abscisa de acuerdo a una escala ordinal en donde el nú-

mero 1 representa a la razón de 27:1, el 2 a la razón 9:1, el 3 a la razón 3:1, el 4 a la razón 1:1, y así hasta representar a la razón de reforzamiento 1:27 con el número 7.

Las figuras 3 y 4 muestran que el haloperidol no alteró la discriminación que las ratas establecieron respondiendo al medio ambiente de reforzamiento dinámico. Cuando las dos palancas programaron el reforzamiento con la misma probabilidad, en todas las condiciones (no droga y droga) las ratas emitieron aproximadamente el mismo número de respuestas en las dos palancas y obtuvieron la misma cantidad de pellas; note en el centro de cada

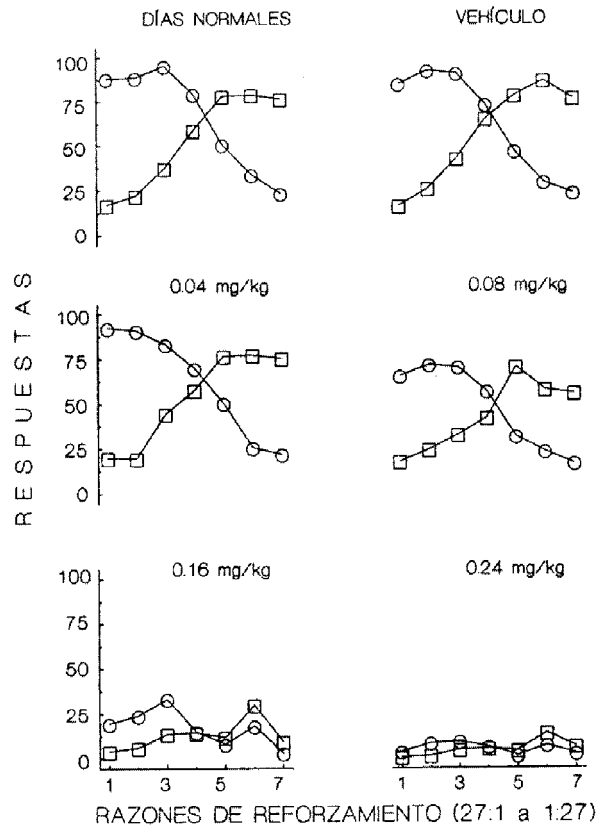


Figura 3. Número de respuestas en función de las diferentes razones de reforzamiento. Note la escala ordinal en la abscisa; el número 1 representa a la razón de reforzamiento de 27:1 y el número 7 la correspondiente a la razón de 1:27. Los múltiples paneles representan las condiciones de no droga (días normales y de vehículo) y las cuatro dosis de haloperidol.

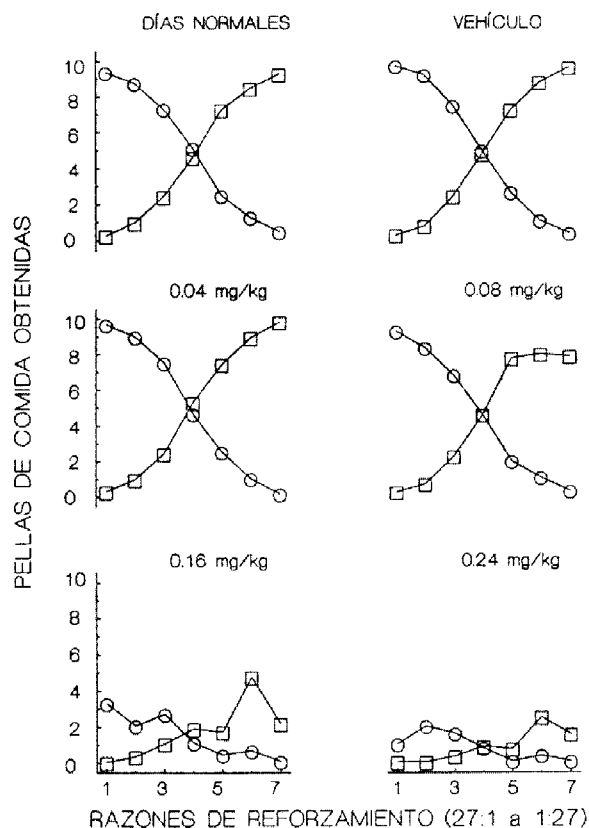


Figura 4. Número de pellas obtenidas en función de las diferentes razones de reforzamiento. Otros detalles como en la Figura 3.

panel (el número 4 en la abscisa) la cercanía que hay entre los círculos y los cuadrados. En las razones con mayor probabilidad de reforzamiento en la palanca izquierda (números 1, 2 y 3 en la abscisa), las ratas en esa palanca emitieron más respuestas y obtuvieron más pellas que en la palanca derecha; tanto en las condiciones de no droga, como en las condiciones de droga, para esas razones de reforzamiento las figuras 3 y 4 muestran a los círculos arriba de los cuadrados. El cruzamiento en las curvas que se observa a partir del número 4 en la abscisa, indica claramente que en las razones de reforzamiento 1:3, 1:9 y 1:27 las ratas detectaron que la palanca derecha tenía mayor probabilidad de reforzamiento que la palanca izquierda. En esas razones, todas las condiciones muestran en la palanca derecha (los cuadrados)

más respuestas y un mayor número de pellas que en la palanca izquierda (los círculos). Una inspección visual de los paneles superiores e intermedios de las figuras 3 y 4, revela pequeñas diferencias entre las condiciones de no droga (días normales y de vehículo) y las dosis de 0.04 y 0.08 mg/kg de haloperidol; note la similitud que hay en distribuciones de respuestas y reforzadores a través de las diferentes razones de reforzamiento. Aunque las dosis más altas (0.16 y 0.24 mg/kg) de haloperidol redujeron considerablemente la emisión de respuestas y el número de pellas, no eliminaron la forma de X que las distribuciones de respuestas y reforzadores adquirieron en los días normales y de vehículo; en las primeras tres razones los círculos están arriba de los cuadrados, en la razón 1:1 los dos símbolos se enciman y en las tres últimas razones los círculos están debajo de los cuadrados. En conjunto, estos resultados indican que el haloperidol no impidió que las ratas rastrearán a la palanca de mayor probabilidad de reforzamiento y respondieran en ella para producir el mayor número posible de pellas de comida.

Efectos del haloperidol en la motivación por la comida y en el sistema motriz

Los efectos del haloperidol en la motivación de las ratas por la comida y en el sistema motriz, se estimaron con la ley de igualación generalizada (Baum, 1974) que formalmente se expresa como sigue:

$$\log (R_1 / R_2) = s \log (r_1 / r_2) + \log b \quad (1)$$

en donde R_1 y R_2 representan las respuestas emitidas en las alternativas 1 y 2 respectivamente, r_1 y r_2 son los reforzamientos obtenidos como consecuencia de R_1 y R_2 , el parámetro libre s estima la sensibilidad de la razón de respuestas, R_1 / R_2 , a variaciones en la razón de reforzamientos, r_1 / r_2 , y el parámetro b estima el sesgo del organismo por una de las dos palancas. De acuerdo con estudios previos a éste (Heyman, 1983; Aparicio, 2002), el parámetro s sirve para estimar los efectos del haloperidol en la "motivación" (la sensibilidad al reforzamiento) por la comida.

De acuerdo con esto, la Ecuación 1 se aplicó reforzador por reforzador a los datos obtenidos en cada una de las siete razones de reforzamiento. Para cada condición, las razones (izquierda / derecha) de respuestas se obtuvieron dividiendo el promedio del número de respuestas en la palanca izquierda entre el promedio del número de respuestas en la palanca derecha. Las razones de los reforzamientos arreglados se obtuvieron dividiendo en cada razón de reforzamiento el numerador entre el denominador. Los productos de las razones de respuestas y reforzamientos arreglados se transformaron en logaritmos con base 10. Los logaritmos de las razones de respuestas

entraron en la Ecuación 1 (lado izquierdo) como los valores de la variable dependiente y los logaritmos de las razones de reforzamientos arreglados ingresaron en ésta ecuación (lado derecho) como los valores de la variable independiente.

El valor de la pendiente (el parámetro s) obtenido para cada reforzador consecutivo en las siete razones de reforzamiento, se graficó en la Figura 5 en función de los diez reforzadores que las siete razones proporcionaron. Los paneles están arreglados de acuerdo a las condiciones de no droga (normales y de vehículo) y a las cuatro dosis de haloperidol.

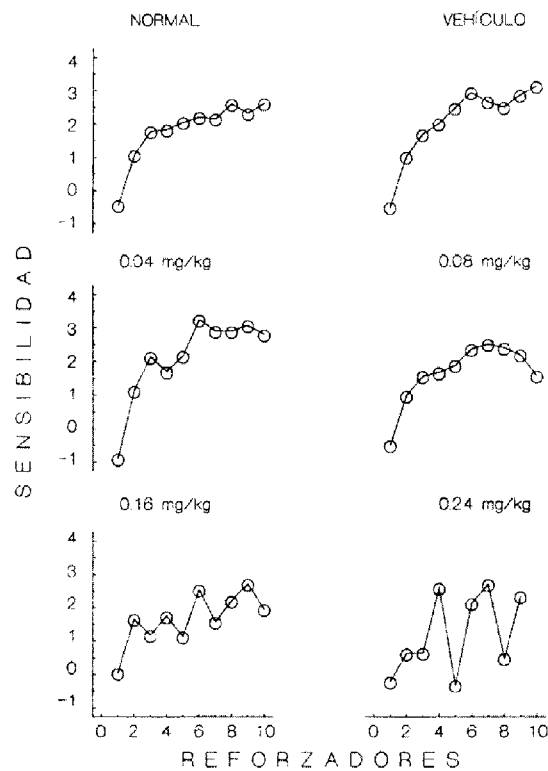


Figura 5. Los valores del parámetro s (la sensibilidad al reforzamiento) en función de los diez reforzadores que proporcionaron las siete razones de reforzamiento. Los paneles están arreglados de acuerdo a los días normales, de vehículo y las cuatro dosis de haloperidol.

La Figura 5 muestra que en todas las condiciones la sensibilidad de las ratas al reforzamiento aumentó gradualmente con los diez reforzadores con-

secutivos que proporcionaron las siete razones de reforzamiento. En todos los casos, la Ecuación 1 explicó un porcentaje alto (R^2 promedio de 0.98) de la variabilidad que ocurrió en las distribuciones de respuestas en función de los cambios en las distribuciones de los reforzamientos.

El valor menor a cero que todas las curvas muestran en el primer reforzador es producto de la presentación aleatoria que las siete razones de reforzamiento tuvieron dentro de cada sesión. Exceptuando a las condiciones de 0.16 y 0.24 mg/kg (que en el segundo reforzador muestran valores de sensibilidad de 1.7 y .6, respectivamente), en las demás condiciones el parámetro s alcanzó un valor de 1.0 en el segundo reforzador. Significa que en la mayoría de las condiciones, el segundo reforzador fue suficiente para que los cambios en las distribuciones de respuestas empataran con los cambios en las distribuciones de los reforzamientos (igualación). En los días normales y de vehículo, el parámetro s alcanzó su valor máximo en el décimo reforzador (2.6 y 3.0, respectivamente) con pequeños vaivenes en los reforzadores anteriores a éste. En contraste, la condición 0.04 mg/kg ocasionó que el parámetro s alcanzara en el sexto reforzador un valor de 3.2; éste nivel de sensibilidad al reforzamiento se mantuvo mostrando pequeñas variaciones (alrededor de 3.0) en los últimos cuatro reforzadores. Con la dosis de 0.08 mg/kg de haloperidol, la sensibilidad de las ratas al reforzamiento llegó a su nivel máximo (2.5) en el séptimo reforzador; sin embargo, en los tres últimos reforzadores el valor del parámetro s regresó al nivel que alcanzó (1.9) en el quinto reforzador. Los paneles inferiores de la Figura 5 muestran que las dosis de 0.16 y 0.24 mg/kg de haloperidol ocasionaron variaciones severas en el valor del parámetro s ; sin embargo, ninguna de las dos dosis ocasionó que las ratas perdieran la sensibilidad al reforzamiento. En la condición de 0.16 mg/kg el parámetro s alcanzó en el noveno reforzador un valor de 2.7; el décimo reforzador muestra una disminución (1.95) en la sensibilidad. En los reforzadores 4, 6, 7 y 9 la dosis de 0.24 mg/kg ocasionó niveles de sensibilidad al reforzamiento (alrededor de 2.7) muy similares a los que propició la dosis de 0.16 mg/kg; sin embargo, en el quinto reforzador el parámetro s tomó un valor negativo (-0.36) y en el décimo reforzador no hubo suficientes datos para computar el valor de la sensibilidad al reforzamiento. Éstos resultados indican claramente que la dosis de 0.24 mg/kg haloperidol ocasionó que las ratas permanecieran en una palanca sin visitar la otra palanca, lo cual sugiere que la droga interfirió con el funcionamiento del sistema motriz. Para analizar esta posibilidad, los valores obtenidos del parámetro b (Ecuación 1), se graficaron en la Figura 6 en función de los diez reforzadores que proporcionaron las siete razones de reforzamiento.

En los días normales y de vehículo las ratas mostraron una preferencia inicial por emitir más respuestas en la palanca izquierda que en la palanca derecha. Para éstas condiciones, los paneles superiores de la Figura 6 mues-

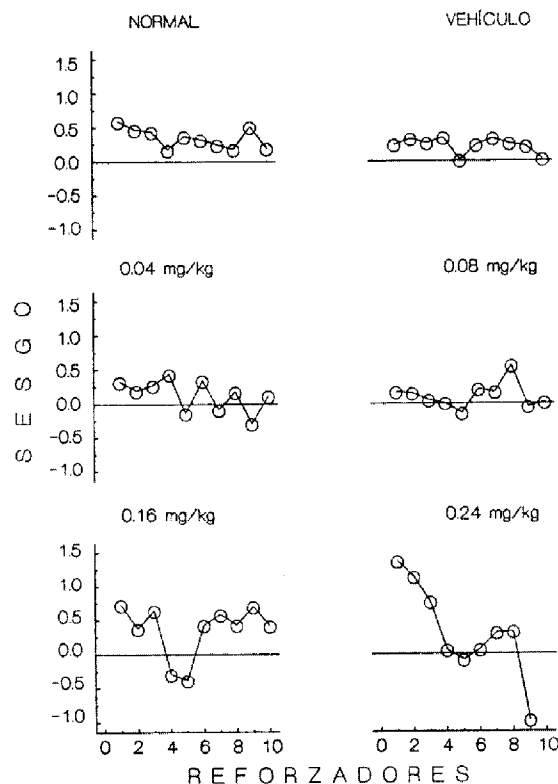


Figura 6. Los valores del parámetro b (el sesgo de las ratas por alguna de las dos alternativas), en función de los diez reforzadores que proporcionaron las siete razones de reforzamiento. Otros detalles como en la Figura 5.

tran valores positivos del parámetro b en los diez reforzadores que proporcionaron las siete razones de reforzamiento; las únicas excepciones a éste resultado ocurrieron en los reforzadores 4 y 10, que con un valor de cero indican una indiferencia de las ratas por responder en cualquiera de las dos palancas. Las dosis de 0.04 y 0.08 mg/kg de haloperidol ocasionaron variaciones asistemáticas en el parámetro b , en algunos reforzadores los valores tocan la línea de indiferencia y en otros toman valores negativos indicando un sesgo por la palanca derecha. Las dosis de 0.16 y 0.24 mg/kg de haloperidol acentuaron el sesgo por la palanca izquierda. El parámetro b tomó valores positivos en la mayoría de los reforzadores; las excepciones ocurrieron en los reforzadores 4 y 5 con la dosis de 0.16 mg/kg y en los reforzadores 4, 5,

6 y 9 con la dosis de 0.24 mg/kg (en el reforzador 10 no aparece ningún dato debido a que las ratas no respondieron en la palanca derecha).

DISCUSIÓN

Los resultados mostraron que en todas las condiciones, las ratas se adaptaron a los cambios dinámicos en las contingencias de reforzamiento que dentro de la misma sesión arreglaron las siete razones de reforzamiento. De un reforzador a otro, las ratas rastrearon a la palanca de mayor probabilidad de reforzamiento, obteniendo así el máximo número posible de pellas que las dos palancas programaron. Este resultado es consistente con los datos que muestran que los pichones se adaptan rápidamente a los cambios rápidos que ocurren en las contingencias de reforzamiento (Davison y Baum, 2000, 2002; Landon y Davison, 2001); el presente estudio extendió su generalidad a otra especie (*Rattus norvegicus*).

El haloperidol en dosis de 0.04 y 0.08 mg/kg no interfirió con la ejecución concurrente de las ratas, ni tampoco con su ajuste a los cambios dinámicos en las contingencias de reforzamiento. Respondiendo bajo esas dosis, las ratas siguieron rastreando, de un reforzador a otro, a la palanca con la mayor probabilidad de reforzamiento y ahí emitieron la mayoría de sus respuestas. No obstante, la emisión total de respuestas disminuyó notoriamente cuando las ratas respondieron a las dos palancas bajo las dosis 0.16 y 0.24 mg/kg de haloperidol. Este resultado es consistente con la idea de que los neurolépticos actúan sobre el sistema motriz, impidiendo el inicio de movimientos que son necesarios para la emisión de conductas operantes (e.g., Fibinger, Carter, y Phillips, 1976; Tombaugh, Tombaugh y Anisman, 1979).

El hecho de haber mostrado que las dosis de 0.16 y 0.24 mg/kg de haloperidol no suprimieron por completo la conducta de presionar las palancas, cuestiona la generalidad de los estudios que muestran que ésta droga extingue las conductas operantes mantenidas con reforzamiento positivo (e.g., Posluns, 1962; Franklin y McCoy, 1978; Wise, 1982) y sirve para confirmar los resultados obtenidos en nuestro laboratorio (i.e., Aparicio, 1998, 1999, 2001). En conjunto, los resultados del presente estudio apoyan las conclusiones de que los neurolépticos no tienen un efecto supresor que sea capaz de apagar por completo el funcionamiento del sistema motriz (Salamone, 1987), y que dichas drogas no impiden la ejecución de actividades relacionadas con la búsqueda y la procuración de alimento (Salamone, Cousins y Snyder, 1997).

La posibilidad de que el haloperidol afectó la discriminación que las ratas establecieron en los días normales y de vehículo respondiendo a las siete razones de reforzamiento, quedó descartada al mostrar que ésta droga no impidió que las ratas respondieran diferencialmente a la probabilidad de reforzamiento que arreglaron las siete razones. En la razón de igual probabili-

dad de reforzamiento, las ratas emitieron aproximadamente el mismo número de respuestas en las dos palancas, obteniendo en ellas una cantidad de pellas equivalente. En las razones con mayor probabilidad de reforzamiento en la palanca izquierda, las ratas emitieron más respuestas en esa palanca y obtuvieron más pellas que en la palanca derecha. Lo contrario ocurrió en las razones de mayor probabilidad de reforzamiento en la palanca derecha. Esto significa que el haloperidol no impidió que las distribuciones de respuestas correspondieran con las distribuciones de reforzamientos que arreglaron las siete razones en las dos palancas.

Evidencia adicional de que el haloperidol no interfirió con la discriminación que las ratas establecieron en días normales y de vehículo surgió de la inspección visual de los patrones de respuestas y de pellas producidas. Ninguna de las cuatro dosis de haloperidol eliminó el patrón característico con forma de X que mostraron las respuestas y las pellas obtenidas en los siete componentes de reforzamiento. Por tanto, la noción de que los neurolépticos interfieren con las "integraciones sensoriales" (Ikemoto y Panksepp, 1999) no recibió sustento empírico del presente estudio, que mostró claramente que el haloperidol no afectó la discriminación que las ratas formaron respondiendo a una situación de elección que arregló cambios dinámicos en las contingencias de reforzamiento.

La hipótesis de que los neurolépticos causan un estado de anhedonia o indiferencia por los estímulos que sirven como reforzadores primarios (Wise y cols., 1978) porque eliminan su efecto "placentero" (Wise, 1982), tampoco recibió apoyo del presente estudio. Los resultados mostraron que bajo el efecto del haloperidol, las ratas continuaron produciendo y consumiendo pellas de comida. En ninguna sesión de droga se encontraron pellas de alimento abandonadas en los comederos, esto a pesar de que las dosis de 0.16 y 0.24 mg/kg de haloperidol mermaron la ejecución concurrente y por consecuencia la producción de pellas. Estos hallazgos son consistentes con el argumento de que los antagonistas a la dopamina no suprimen el "interés" de las ratas por la comida (Salamone, Arizzi, Sandoval, Cervone y Aberman, 2002; Aparicio y Velasco, 2002).

Evidencia adicional de que el haloperidol no eliminó la "motivación" de las ratas por el reforzador positivo se obtuvo con la utilización de la ecuación de la ley de igualación generalizada (Baum, 1974). Los resultados mostraron que la sensibilidad al reforzamiento disminuyó un poco con el haloperidol, pero para la mayoría de los reforzadores el parámetro s mantuvo un valor superior a 1.0 en todas las dosis que se evaluaron; esto significa que con el haloperidol las distribuciones de respuestas fueron más extremas que las distribuciones de los reforzamientos. Estos resultados confirman que las ratas maximizan el reforzamiento cuando la situación de elección impone un costo a la conducta de trasladarse de un lugar a otro (Aparicio, 2001); en

el presente estudio ése costo fue impuesto por el haloperidol que mermó la actividad motriz de las ratas. La hipótesis de la anhedonia no explica los cambios que ocurrieron en el parámetro b de la Ecuación 1, que indicó que la preferencia por la palanca izquierda se acentuó con las dosis de 0.16 y 0.24 mg/kg, independientemente de la probabilidad de reforzamiento que tuvo ésa palanca en las siete razones de reforzamiento.

Conclusiones

El presente estudio es consistente con la idea de que los neurolépticos actúan en el sistema motriz, impidiendo el inicio de movimientos que son necesarios para la emisión de conductas operantes (Fiberger, Carter, y Phillips, 1976; Tombaugh, Tombaugh y Anisman, 1979). El haloperidol no apaga por completo el funcionamiento del sistema motriz (Salamone, 1987), ni interfiere con la ejecución de actividades relacionadas con la búsqueda y la procuración de alimento (Salamone, Cousins y Snyder, 1997). La motivación de las ratas por el alimento no parece ser afectada por la administración intraperitoneal del haloperidol (Salamone, Cousins y Snyder, 1997; Salamone y Correa, 2002; Aparicio 2002).

REFERENCIAS

- Aparicio, C. F. (1998). Assessing haloperidol in rats with the barrier choice paradigm. *Suma Psicológica*, 5 (1), 1-20.
- Aparicio, C. F. (1999). The barrier choice paradigm: haloperidol reduces sensitivity to reinforcement. *Behavioural Processes*, 48, 57-67.
- Aparicio, C. F. (2001a). Overmatching in rats: The barrier choice paradigm. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 75, 93-106.
- Aparicio, C. F. (2001b). Adicción a drogas anti-psicosis: una evaluación de los efectos colaterales. *Anuario de Investigación en Adicciones*, 2(2), 34-58.
- Aparicio, C. F. (2002). Drogas anti-psicosis: Efectos en la preferencia y la elección. *Anuario de Investigación en Adicciones*, 3 (1), p. 20-38.
- Aparicio, C. F. (2003). El haloperidol afecta la elección y cambia la preferencia: el Paradigma de Elección con Barrera. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta (Mexican Journal of Behavior Analysis)*, Vol. 29, 1, 31-61.
- Aparicio, C. F. y Barajas, I. A. (2002). Cambios dinámicos en contingencias de reforzamiento en una situación de elección: ¿se requiere la estabilidad concurrente? *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 28 (1), 67-89.
- Aparicio, C. F. y Velasco F. (2003). El paradigma de elección con barrera: evaluación del haloperidol con ocho alternativas de respuesta y dos requisitos de traslado. *Universitas Psychologica*, 2(2), 109-135.
- Baum, W.M. (1974). On two types of deviation from the matching law: Bias and undermatching. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 22, 231-242.
- Bailey, J. T. y Mazur, J. E. (1990). Choice behavior in transition: Development of preferences for the higher probability of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 53, 409-422.

- Bakshi V. P. y Kelley A. E. (1991). Dopaminergic Regulation of Feeding Behavior: I. Differential Effects of Haloperidol Microinjection in Three Striatal Subregions. *Psychobiology*, 19, 223-232.
- Brown, P. L., y Jenkins, H. M. (1968). Auto-shaping of the pigeon's keypeck. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 11, 1-8.
- Cheeta, S., Brooks, S. y Willner, P. (1995). Effects of reinforcer sweetness and the D2/D3 antagonists raclopride on progressive ratio performance. *Behavioral Pharmacology*, 6, 217-132.
- Davison M., y Baum, W.M. (2000). Choice in a variable environment: every reinforcer counts. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 74, 1-24.
- Davison, M. y Baum, W.M. (2002). Choice in a variable environment: effects of black-out duration and extinction between components. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 77, 65-89.
- Davison, M. C. y Hunter, I. W. (1978). Concurrent schedules: Undermatching and control by previous experimental conditions. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 32, 233-244.
- Fibiger, H. C., Carter, D. A. y Phillips, A. G. (1976). Decreased intracranial self-stimulation after neuroleptics or 6-hydroxydopamine: evidence for mediation by reward deficits rather than by reduced reward. *Psychopharmacology*, 47, 21-27.
- Findley, J.D. (1958). Preference and switching under concurrent scheduling. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 5, 113-166.
- Franklin, K. B. T., y McCoy, S. H. (1978). Pimozide-induced extinction in rats: stimulus control of responding rules out motor deficit. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 11, 71-75.
- Hernández, H. y Hoebel, B. G. (1988). Food Reward and Cocaine Increase Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens as Measure by Microdialysis. *Life Sciences*, 42, 1705-1712.
- Heyman, G. M. (1983). A parametric evaluation of hedonic and motoric effects of drugs: pimozide and amphetamine. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 40, 113-122.
- Hoebel, B. G. (1988). Neuroscience and motivation: pathways and peptides that define motivational systems. In R. C. Atkinson, R. J. Herrnstein, G. Lindzey y R. C. Luce (Eds.). *Stevens' handbook of experimental psychology*, Vol. 1 (pp. 527-625). New York: Wiley.
- Hunter, I. y Davison, M. (1985). Determination of a behavioral transfer function: White noise analysis of session-to-session response-ratio dynamics on concurrent VI VI schedules. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 43, 43-59.
- Ikemoto, S. y Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Research Reviews*, 31, 6-41.
- Killeen, P. (1978). Stability criteria. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 29, 17-25.
- Landon, J. y Davison, M. (2001). Reinforcer-ratio variation and its effects on rate of adaptation. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 75, 207-234.
- Mazur, J. E. (1992). Choice behavior in transition. *Journal of the Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 18, 364-378.

- Mazur, J. E. y Ratti, T. A. (1991). Choice behavior in transition: Development of preference in a free-operant procedure. *Animal Learning and Behavior*, 19, 241-248.
- Posluns, D. (1962). An analysis of chlorpromazine-induced suppression of the avoidance response. *Psychopharmacology* 3, 361-373.
- Salamone, J. D., (1987). The actions of neuroleptic drugs on appetitive instrumental behaviors. In L. L. Iversen, S. D. Iversen, y S. I. I. Snyder (Eds.). *Handbook of psychopharmacology* (pp. 575-608). New York: Plenum Press.
- Salamone, J. D., Arizzi, M. N., Sandoval, M. D., Cervone, K. M. y Aberman, J. E. (2002). Dopamine antagonists alter response allocation but do not suppress appetite for food in rats: contrasts between the effects of SKF 83566, raclopride, and fenfluramine on a concurrent choice task. *Psychopharmacology*, 160, 371-380.
- Salamone, J. D., Cousins, M. S. y Snyder, B.J.(1997). Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21: 341-59.
- Salamone, J. D. & Correa, M. (2002). Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behavioral Brain Research*, 137, 3-25.
- Sidman, M. (1960). *Tactics of scientific research: Evaluating experimental data in psychology*. New York: Basic Books.
- Smith, G. P. (1995). Dopamine and Food Reward. *Progress Psychobiology. Physiology, Psychology*, 16, 83-144.
- Sokolowski, J. D. y Salamone, J. D. (1998). The Role of Nucleus Accumbens Dopamine in Lever Pressing and Response Allocation: Effects of 6-OHDA Injected into Core and Dorsomedial shell. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 59, 557-566.
- Stubbs, D. A. y Pliskoff, S. S. (1969). Concurrent responding with fixed relative rate of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 12, 887-895.
- Tombaugh, T. N., Tombaugh, J., y Anisman, H. (1979). Effects of dopamine receptor blockade on alimentary behaviors: Home cage food consumption, magazine training, operant acquisition, and performance. *Psychopharmacology*, 66, 219-225.
- Wise, R. A. (1982). Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis. *The Behavioral and Brain Sciences*, 5, 39-88.
- Wise, R. A. (1985). The anhedonia hypothesis: mark III. *Behavioral and Brain Sciences*, 8, 178-186.
- Wise, R. A. y Colle, L. M. (1984). Pimozide attenuates free feeding: best score analysis reveals a motivational deficit. *Psychopharmacology*, 84, 446-451.
- Wise, R. A., Spindler, J., de Wit, H. y Gerber, G. J. (1978). Neuroleptic-induced Anhedonia in rats: pimozide blocks reward quality of food. *Science*, 201, 262-264.